

چکیده فارسی

زمینه :

با توجه به شیوع قابل توجه هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم نوزادی و عوارض عصبی غیر قابل برگشت آن شناسایی عوامل دخیل در بروز زردی نوزادی بسیار حائز اهمیت می باشد.

هدف:

تعیین رابطه بین سطح سرمی ویتامین د و بروز هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم نوزادی در نوزادان مراجعه کننده به بیمارستان قدس قزوین در سال های ۹۵-۱۳۹۴.

مواد و روش ها :

در این مطالعه ی موردی- شاهدی تعداد ۳۰ نوزاد ترم مبتلا به هایپر بیلی روبینمی غیرمستقیم نوزادی (گروه مورد) با ۳۰ نوزاد ترم سالم غیر ایکتریک (گروه شاهد) از نظر سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د مورد مقایسه قرار گرفتند . متغیر های مداخله گر و زمینه ای در دو گروه یکسان گردیدند. نتایج در دو گروه آنالیز و بر مبنای روش های اماری مقایسه شدند.

یافته ها :

میانگین و انحراف معیار سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د نوزادان در گروه مورد 10.76 ± 8.6 ng/dL و در نوزادان گروه شاهد 11.38 ± 14.88 ng/dL بود ($P = 0.11$). اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه گیری :

این مطالعه نشان داد که رابطه ای بین ویتامین د و هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم نوزادی وجود ندارد. لذا به نظر میرسد که ویتامین د نقشی در پاتوژنز هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم نوزادی ایفاء نمیکند.

واژه های کلیدی : نوزاد ، ویتامین د ، هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم

فصل اول

مقدمه و بیان مسئله

اهداف پژوهش

فرضیات پژوهش

تعریف واژه ها

محدودیت های پژوهش

۱-۱. مقدمه و بیان مسئله

زردی نوزادی یا هایپر بیلی روبینمیا، در نتیجه‌ی بالا رفتن سطح بیلی روبین غیر کونژوگه، یک بیماری شایع و یکی از رایج‌ترین مشکلات بالینی است که نیازمند ارزیابی و بررسی در اولین روزهای زندگی می‌باشد. حدود دو سوم نوزادان تازه به دنیا آمده دچار زردی نوزادی بالینی (غلظت بیلی روبین سرم $< 5 \text{ mg/dl}$) و بیش از ۹۷٪ نوزادان ترم و پره‌ترم دچار هایپر بیلی روبینمی بیوشیمی (غلظت بیلی روبین سرم $< 1 \text{ mg/dl}$) می‌شوند (۱).

به طور کلی ۶۰٪ تا ۸۰٪ نوزادان تازه متولد شده در سرتاسر دنیا به طور غیر قابل پیشگیری دچار زردی می‌شوند (۳،۲). درصدی از این موارد به سمت انسفالوپاتی حاد و کرنیکتروس پیشروی می‌کنند (۴، ۵). که می‌تواند منجر به موتالیتی و یا عوارض دراز مدتی از جمله فلج مغزی، کری حسی عصبی، مشکلات شناختی و تاخیر تکاملی شود. گاید لاین های کلینیکی موجود شناسایی علل هایپر بیلی روبینمی و پیشگیری موثر را توصیه می‌کنند (۶).

تغییر رنگ زرد اسکلرا، پوست و مخاطات، علامتی از وجود هایپر بیلی روبینمی است. در کودکان و بالغین، وقتی غلظت سرمی بیلی روبین به $2-3 \text{ mg/dL}$ ($34-51 \text{ micromole/L}$) می‌رسد، زردی بالینی ظاهر می‌شود، ولی در نوزاد ممکن است تا وقتی که بیلی روبین به بیش از 5 mg/dL (85 micromole/L) نرسد، زردی واضح نباشد (۷).

رنگ زرد معمولاً از تجمع پوستی رنگدانه بیلی روبین غیر کونژوگه، غیر قطبی و محلول در چربی ایجاد می‌شود. این بیلی روبین غیر کونژوگه، محصول نهایی کاتابولیسم پروتئین هم است که طی یک سری از واکنش های آنزیمی توسط هم اکسیژناز و بیلی وردین ردوکتاز و عوامل احیاکننده ی غیر آنزیمی در سلول های رتیکولواندوتلیال صورت می‌گیرد (۸).

بیلی روبین ساخته شده به شکل محلول در آب به کاتالیزور متصل شده و بر آنزیم دی فسفو گلوکوروکونوزیل ترانسفراز موجود در شبکه اندوپلاسمیک هپاتوسیت ها اثر کرده و بیلی روبین کونژوگه با انتقال فعال به داخل مجاری صفراوی ترشح می‌شود (۱۱).

هر چند بیلی روبین به صورت فیزیولوژیک نقش یک آنتی اکسیدان را ایفا می کند اما افزایش بیلی روبین غیر کونژوگه غیر مستقیم بالقوه نورو توکسیک است (۱۴، ۱۵).

برخی از علل زردی نوزادی شامل ناسازگاری گروه خونی، سکستراسیون، کمبود آنزیم G6PD، پلی سیتی و عفونت ها است ولی در اکثر موارد، هیچ علت شناخته شده ای وجود ندارد.

از جمله عوامل خطر ماژور ایجاد هایپر بیلی روبینمی شدید در نوزادان با سن ۳۵ هفته حاملگی یا بیشتر میزان TBS یا TCB قبل از ترخیص در منطقه خطر بالا، زردی در ۲۴ ساعت اول تولد، ناسازگاری گروه خون همراه با آزمایش آنتی گلوبولین مستقیم مثبت، سایر بیماری های همولیتیک شناخته شده، سن حاملگی ۳۵-۳۶ هفته، دریافت فوتوتراپی در فرزندان قبلی خانواده، سفال هماتوم یا کبودی شدید، تغذیه انحصاری با شیر مادر به ویژه در مواردی که شیر دهی به خوبی انجام نشود و نوزاد به میزان زیادی وزن از دست بدهد به علاوه نژاد آسیای شرقی می باشد. از عوامل خطر مینور نیز سن حاملگی ۳۸-۳۷ هفته، زردی قبل از ترخیص، ابتلای خواهر یا برادر قبلی به زردی، نوزاد ماکروزوم مادر دیابتی، سن مادر ۲۵ سال یا بیشتر و جنس مذکر می باشد (۱۰).

مطالعات اخیر وجود رسپتورهای ویتامین D را در برخی سلول های مشتق از بافت های مختلف مانند کبد، پانکراس، مغز و پروستات و همچنین در سطح سلول های ایمنی شامل لنفوسیت ها و ماکروفاژها نشان داده اند. برخی اثرات خارج استخوانی ویتامین D نیز در این مطالعات گزارش شده است (۲۰-۱۶).

از طرف دیگر، ساخت ویتامین D، در اثر تابیدن اشعه خورشید بر سطح پوست شروع می شود و فعال شدن ویتامین D، با ۲۵ هیدروکسیله شدن آن در کبد و سپس ۱ هیدروکسیله شدن در کلیه اتفاق می افتد (۱۳).

ویتامین D به شکل اندوژن پس از تماس با آفتاب در پوست ساخته می شود (به شکل کله کلسیفرول یا ویتامین D₃) و یا از طریق منابع غذایی در دئودنوم و ژژنوم به شکل ویتامین D₃ (از منابع حیوانی) و یا ویتامین D₂ یا همان ارگو کلسیفرول (از منابع گیاهی) جذب می شود. ویتامین D₂ و D₃ از طریق پروتئین باند شونده به ویتامین D به کبد رفته، آنجا هیدروکسیله شده و به شکل 25(OH)D₃ یا کلسیدیول که شایعترین متابولیت ویتامین D می باشد، در می آید. در نتیجه غلظت سرمی 25(OH)D₃ اندکس مفیدی از میزان برداشت تغذیه ای و میزان تماس با آفتاب می باشد. متعاقباً 25(OH)D₃ روی کربن اول نیز هیدروکسیله می شود تا به شکل متابولیت فعال 1,25(OH)₂D₃ در کلیه ظاهر شود (۱۳-۱۱).

اگرچه این متابولیت می تواند در سلول های مختلفی از جمله مونوسیت ها و سلول های پوستی ، هم چنین جفت در طی حاملگی نیز سنتز شود (۱۱).

مرحله ی ۲۵- هیدروکسیلاسیون یکی از فاز های مهم سنتز ویتامین د در کبد می باشد. بافت کبد علاوه بر این که در ساخت ویتامین D شرکت دارد، در تبدیل بیلی روبین غیر مستقیم به بیلی روبین مستقیم نیز نقش مهمی دارد. به علاوه از اثرات ویتامین د در متابولیسم استخوانی اثرات آنتی پرولیفراتیو و تعدیل ایمنی نیز می باشد (۲۲).

هم چنین نقش آنتی اکسیدانی آن نیز گزارش شده است . ویتامین ۳د (کله کلسیفرول) و متابولیت فعال آن ۲۵و۱ دی هیدروکسی کله کلسیفرول و هم چنین ویتامین ۲د (ارگو کلسیفرول) و ۷-دهیدروکلسترول (pro – vitamin D3) همگی پراکسیداسیون لیپوزومال لیپید وابسته به آهن را مهار می کنند (۲۳).

اگرچه متابولیسم بیلی روبین و ویتامین D دو مسیر مجزا و بسیار متفاوت است، ولی حداقل یک قسمت ساخت آن ها در یک ارگان مشترک (کبد) اتفاق می افتد؛ بنابراین متابولیسم یا ساخت آن ها ممکن است از هم تأثیر بگیرد.

در کمبود ویتامین D و موارد ناکافی ویتامین D، سطح کلسیم سرم ممکن است کم و یا نرمال باشد، سطح فسفات نیز ممکن است نرمال یا پایین باشد، سطح آلکالین فسفاتاز نیز نرمال و یا بالا است و سطح پاراتورمون (PTH) نیز نرمال و یا بالا است (۲۱، ۲۰).

در مطالعات قبلی (مطالعه M Mutlu و همکارانش) ارتباط منفی بین سطح ویتامین D و PTH سرم با هایپر بیلی روبینمی نشان داده شده است ، هم چنین ویتامین د به عنوان زمینه ای برای بروز زردی نوزادی مطرح شده است (۲۶).

تا کنون مطالعات اندکی در رابطه با ارتباط هایپر بیلی روبینمی و سطح ویتامین D سرم نوزادان انجام شده است. با توجه به موارد ذکر شده در بالا و نقش مشترک کبد در ساخت هر دو ماده، متابولیسم ویتامین D و بیلی روبین می توانند از هم تأثیر بگیرند. با توجه به شیوع بالای زردی و اهمیت شناسایی ریسک فاکتورهای زردی نوزادی شناخت ارتباط بین این دو می تواند در تشخیص و درمان بهتر زردی نوزادی و کمبود ویتامین D کمک کننده باشد؛ لذا ما بر آن شدیم تا این مطالعه را با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین د و بروز هایپر بیلی روبینمی در نوزادان مراجعه کننده به بیمارستان قدس در سال ۹۵-۱۳۹۴ به انجام برسانیم.

۱-۲. اهداف پژوهش

۱-۲-۱. هدف کلی

تعیین رابطه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د با هایپربیلیروبینمی غیر مستقیم در نوزادان مراجعه کننده به بیمارستان قدس قزوین.

۱-۲-۲. اهداف فرعی

۱. تعیین میانگین سنی نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل
۲. تعیین درصد فراوانی جنسیت نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل
۳. تعیین میانگین وزن ، قد و دور سر هنگام تولد و وزن موقع مراجعه نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل
۴. تعیین میانگین سن حاملگی مادران در نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل
۵. تعیین درصد فراوانی نوع زایمان در نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل
۶. تعیین درصد فراوانی نحوه تغذیه در نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل
۷. تعیین درصد فراوانی مصرف ویتامین D مادر طی حاملگی در نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل
۸. تعیین میانگین سن و BMI مادران در نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل
۹. تعیین درصد فراوانی سابقه‌ی دارویی و بیماری مادران در نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل

۱۰. تعیین درصد فراوانی تعداد سقط و زایمان مادران در نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل
۱۱. تعیین درصد فراوانی متغیر های سوشواکونومیک شامل محل سکونت (شهر یا روستا) ، درآمد ماهیانه خانواده ، شغل و تحصیلات والدین ، تعداد خانوار ، نسبت تعداد اتاق خواب به تعداد خانوار در نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل
۱۲. تعیین میانگین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل
۱۳. تعیین میانگین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D مادران نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و مادران گروه کنترل
۱۴. تعیین میانگین سطح بیلیروبین غیرمستقیم ،هموگلوبین و هماتوکریت در نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی
۱۵. تعیین میانگین سطح سرمی پارامترهای آزمایشگاهی مرتبط شامل : کلسیم، فسفر، منیزیم، آلکالن فسفاتاز، نوزادان مبتلا به هایپربیلیروبینمی و گروه کنترل

۳-۲-۱. اهداف کاربردی

- شناخت نقش ویتامین D در زردی نوزادی ، در صورت پیدا کردن رابطه ، اندازه گیری سطح ویتامین D نوزادان و در صورت امکان مداخلات درمانی جهت کاهش هایپربیلیروبینمی غیر مستقیم نوزادی

۳-۱. فرضیات پژوهش

میانگین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د در گروه مورد (مبتلایان به هایپر بیلی روبینمی) کمتر از گروه کنترل (نوزادان سالم) می باشد.

۴-۱. محدودیت های پژوهش

عدم رضایت برخی از والدین از جمله محدودیت های پیش رو در این مطالعه بود. تلاش شد با ارائه ی توضیحات لازم به والدین و توضیح اهداف مطالعه بر میزان مشارکت والدین در این طرح افزوده شود. با توجه به محدودیت های مالی و برآورد هزینه ها ، تعیین علت کمبود ویتامین د از جمله اختلالات PTH امکان پذیر نبود.

فصل دوم

دانستنی های پژوهش (بررسی متون و مقالات)

۲-۱. بررسی متون و مطالعات

مطالعه‌ی آینده‌نگر مشابهی توسط M Mutlu و همکارانش در سال ۲۰۱۳ و با هدف بررسی ارتباط سطح ویتامین D و هایپر بیلی روبینمی نوزادی در نوزادان ترم به انجام رسید که در آن سطح ویتامین D در نوزادان تازه متولد شده با هایپر بیلی روبینمی پاتولوژیک و نوزادان سالم با سطح بیلی روبین نرمال و یا در حد فیزیولوژیک سنجیده و مقایسه شد. این مطالعه تنها پژوهش مشابه در زمینه‌ی مطالعه‌ی ما می باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که اختلاف آماری معنی‌داری بین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بین نوزادان با هایپر بیلی روبینمی و نوزادان گروه کنترل وجود دارد ($p = 0.01$). هم‌چنین ارتباط منفی معناداری بین سطح ویتامین D و هورمون پاراتیروئید در بین نوزادان مورد مطالعه یافت شد ($p = 0.03$) (۲۶).

این مطالعه که بین دسامبر ۲۰۱۰ تا مارس ۲۰۱۱ انجام شده، نوزادان با سن ۳ تا ۱۰ روز و سن حاملگی ۳۷ تا ۴۰ هفته با سطح بیلی روبین در آستانه‌ی فوتوتراپی طبق American Academy Pediatrics را با این شرط که پاتولوژی جهت ایجاد هایپر بیلی روبینمی از جمله ایزوایمونیزاسیون، عفونت، سکستراسیون گلبول‌های قرمز یا پلی سایتمی وجود نداشته باشد را در گروه ۱ و نوزادان سالم با ویژگی‌های دموگرافیک شبیه به گروه ۱ که بدون زردی و یا فقط با زردی فیزیولوژیک بودند را در گروه ۲ به عنوان گروه شاهد انتخاب کردند.

هر دو گروه در بازه‌ی زمانی یکسان از نظر وزن هنگام تولد، سن حاملگی، سن نوزادی، وزن حین مراجعه، نوع زایمان، جنس، نحوه‌ی تغذیه، سن مادر، نوع پوشش مادر، منطقه جغرافیایی محل زندگی، مصرف ویتامین D طی حاملگی، سایر بیماری‌های مادر و یا مصرف دارو در بارداری که امکان تاثیر بر سطح ویتامین D دارند بررسی شدند. نوزادانی که مادران آنها شرح حالی از بیماری مزمن کبدی، بیماری کلیوی و یا مصرف منظم داروهای ضد تشنج را می دادند، از مطالعه حذف کردند.

هموگرام، اسمیر محیطی، میزان رتیکولوسیت، گروه خونی، تست کومبس مستقیم، بیلی روبین، free T4، TSH، کلسیم، فسفر، منیزیوم، آلکالین فسفاتاز، PTH، 25(OH)VitD در تمام نوزادان مطالعه همراه با کلسیم، فسفر، منیزیوم، آلکالین فسفاتاز، PTH، 25(OH)VitD و گروه خونی در تمام مادران مورد بررسی و اندازه‌گیری قرار گرفته است.

ویتامین د و PTH با روش ECLIA (ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay) و کلسیم ، فسفر ، منیزیوم ، آلکالن فسفاتاز نیز به روش Spectrophotometric Technique در مطالعه M Mutlu سنجیده شده است.

مطالعه وی مورد-شاهدی و یک به یک طراحی شده بوده که با توجه به انصراف برخی خانواده ها با ۵۱ نوزاد شامل ۳۰ مورد هایپر بیلی روبینمی در گروه مورد و ۲۱ نوزاد سالم در گروه کنترل انجام شده است.

تفاوت آماری معناداری بین ۲ گروه از نظر میانگین سن حاملگی ($38,4 \pm 0,7$ و $38,2 \pm 1,3$ هفته) ، وزن هنگام تولد (3256 ± 507 و 2987 ± 375 گرم) ، سن پست ناتال ($6,7 \pm 2,3$ و $5,7 \pm 2,0$ روز) ، وزن هنگام مراجعه (3243 ± 506 و 2987 ± 389) ، نوع زایمان ، نوع پوشش مادر، دریافت ویتامین د طی بارداری و سایر ویژگی های دموگرافیک دیده نشده ($p > 0,05$) ، هم چنین کلیه نوزادان از شیر مادر تغذیه و توسط مادرانشان نگهداری می شدند .

از نظر پارامتر های آزمایشگاهی : سطوح بیلی روبین به طور قابل ملاحظه ای در گروه ۱ (مورد) بالاتر از گروه کنترل بوده ($p = 0,001$) در حالیکه تفاوت آماری چندانی بین کلسیم ، فسفر ، منیزیوم ، آلکالن فسفاتاز نوزادان و کلسیم ، فسفر ، منیزیوم ، آلکالن فسفاتاز ، PTH ، 25(OH)vit D مادران دو گروه وجود نداشته است . ($p > 0,05$)

در این شرایط تفاوت قابل توجه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د بین دو گروه با ($p = 0,01$) مشاهده گردید و رابطه آماری منفی معناداری هم بین سطح ویتامین د و PTH شناسایی شد.

$$(r = -0,3, p = 0,01)$$

کمبود ویتامین د vitamin D deficiency در نوزادان گروه ۱ : ۸۶٪ و میزان ناکافی آن vitamin D insufficiency : ۷٪ بدست آمد . میزان کمبود ویتامین د در گروه ۱ به شکل معناداری بسیار شدید تر از گروه ۲ بود ($p = 0,03$) ، ولی تفاوت چندانی بین دو گروه از نظر میزان ناکافی ویتامین د شناسایی نشد . ($p < 0,05$)

مطالعه‌ی دیگری توسط E Dan-Ierodiaconou و همکارانش در سال ۱۹۸۰ انجام شد که هدف آن بررسی اثر فوتوتراپی بر متابولیسم ویتامین D بود. در این مطالعه ۱۰ نوزاد ترم مبتلا به زردی که تحت درمان با فوتوتراپی بودند بررسی شدند. سطح $25(OH)D$ ، Ca و P در این نوزادان قبل از شروع فوتوتراپی، ۴۸ ساعت بعد و ۲۴ ساعت پس از اتمام فوتوتراپی اندازه‌گیری شد. میانگین وزن نوزادان ۳٫۴ کیلوگرم و میانگین سنی آن‌ها ۶۴ ساعت بود. میانگین سطح بیلی‌روبین ۱۷٫۱ میلی‌گرم بود. میانگین مدت زمان فوتوتراپی ۸۳ ساعت بود. علل زردی شامل کمبود G6PD، ناسازگاری Rh، ناسازگاری گروه خون و علل ناشناخته بود. نوزادان تحت فوتوتراپی با ۷ لامپ در ۶۰ سانتی‌متری بالای نوزادان قرار داشتند و با شیر گاو که حاوی ویتامین D نبود تغذیه می‌شدند. میانگین سطح سرمی $25(OH)D$ و $24, 25(OH)D$ قبل از فوتوتراپی به ترتیب $6,91 \text{ ng/ml} \pm 8,49$ و $2,64 \pm 1,29$ بود. میانگین این دو، پس از ۴۸ ساعت به ترتیب $6,10 \text{ ng/ml} \pm 8,72$ و $1,53 \pm 0,84$ و پس از ۲۴ ساعت از اتمام فوتوتراپی، به ترتیب $5,34 \text{ ng/ml} \pm 7,51$ و $0,74 \pm 0,46$ بود. میانگین کلسیم قبل و ۲۴ ساعت پس از فوتوتراپی به ترتیب $1,10 \text{ mg} \pm 9,36$ و $0,93 \pm 9,83$ و میانگین فسفر در این زمان‌ها $0,97 \text{ mg} \pm 7,35$ و $1,58 \pm 6,19$ بود. نتایج این مطالعه نشان داد که پوست نوزادان مبتلا به زردی تحت درمان با فوتوتراپی، پروویتامین D را به ویتامین D فعال تبدیل نمی‌کند (۲۷).

مطالعه‌ی مشابه دیگری نیز توسط Gillies DR و همکارانش در سال ۱۹۸۴ با هدف بررسی تأثیر فوتوتراپی در نوزادان مبتلا به زردی نوزادی در ساخت ویتامین D انجام شد که در این مطالعه نیز سطح $25-OH$ Vit D قبل و ۴۸ ساعت پس از فوتوتراپی اندازه‌گیری شد. نتایج این مطالعه اختلاف آماری معناداری را در افزایش سطح ویتامین D فعال پس از ۴۸ ساعت از فوتوتراپی نشان نداد (۲۸).

مطالعه‌ی دیگری توسط Markestad T و همکارانش در سال ۱۹۸۴ با هدف بررسی تأثیر تعویض خون با خون سیتراته در غلظت متابولیت‌های ویتامین D در نوزادان انجام شد که در آن غلظت $25-OH$ ، $25(OH)D$ و $24, 25(OH)D$ قبل و پس از تعویض خون در ۱۰ نوزاد مبتلا به هایپر بیلی‌روبینمی اندازه‌گیری شد. بر اساس نتایج به دست آمده، غلظت $25-OH$ و $24, 25(OH)D$ پس از تعویض خون، در حد متوسط بین سطح قبل از تعویض و خون اهدا کننده قرار داشت. قبل از تعویض خون غلظت $25(OH)D$ از غلظت خون اهدا کننده بالاتر بود (۲۹).

فصل سوم

نوع پژوهش

واحد پژوهش

متغیرها

روش انتخاب نمونه

روش اجرای پژوهش

روش تجزیه و تحلیل

ملاحظات اخلاقی

۳-۱. نوع پژوهش

مطالعه ی پیش رو یک مطالعه اپیدمیولوژیک مقطعی - تحلیلی (موردی - شاهدی) بوده و پژوهشگر به بررسی ارتباط بین هایپر بیلی روبینمی نوزادی و سطح سرمی ۲۵ - هیدروکسی ویتامین د پرداخته است .

۳-۲. جامعه پژوهش

در این مطالعه ، تمامی نوزادان مبتلا به هایپر بیلی روبینمی کاندید درمان با فوتوتراپی که در سال های ۹۵ - ۱۳۹۴ به بیمارستان قدس مراجعه می کنند و همچنین به همین تعداد نوزادان سالم و بدون زردی به عنوان گروه کنترل بررسی می شوند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از :

۱. سن نوزاد بین ۳ تا ۱۰ روز
 ۲. سن حاملگی ۳۷ تا ۴۲ هفته
 ۳. سطح بیلی روبین نوزادان ایکتریک در آستانه ی فوتوتراپی بر اساس American Academy of Pediatric باشد.
 - (Gold standard : نوزادان با ایکتر پاتولوژیک شامل علایم بالینی ایکتر + بیلی روبین بالای ۱۵ mg/dl)
- معیار های خروج از مطالعه عبارتند از :
۱. نوزادانی که علت هایپر بیلی روبینمی آن ها ایزوایمونیزاسیون، عفونت ها از جمله گاستریت ، مننژیت، عفونت ادراری و.... ، پره ماچوریتی ، ناهنجاریها ، سکستراسیون گلبول های قرمز یا پلی سیتمی باشند .
 ۲. نوزادانی که مادر آن ها سابقه ی بیماری مزمن کبدی ، کلیوی ، تیروئیدی و یا متابولیک (از جمله دیابت) داشته باشند و یا داروهای خاص از جمله ضد تشنج مصرف کنند.
 ۳. نوزادان گروه کنترل از نظر متغیرهای دموگرافیک با گروه مورد یکسان سازی خواهند شد.
 ۴. نوزادان دوقلو یا چند قلو.
 ۵. نوزادان ایکتریک با اختلالات آزمایشگاهی هموگلوبین ، سطح رتیک ، تست کومبس ، اسمیر خون محیطی و G6PD activity (ایکتر همولیتیک)

۳-۳. متغیرها

اطلاعات مورد نیاز شامل جنس، سن، (وزن، قد و دورسر) هنگام تولد، وزن هنگام مراجعه، سن حاملگی، نوع زایمان، نحوه تغذیه، مصرف ویتامین D طی حاملگی، سابقه بیماری مادر، سابقه دارویی مادر، سن مادر، BMI مادر، تعداد سقط، زایمان مادر، میزان درآمد ماهیانه خانواده، شغل و تحصیلات والدین، تعداد خانوار و نسبت اتاق خواب به تعداد خانوار، محل سکونت، سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D نوزادان و مادران، (Ca، P، ALP، Mg) کلیه نوزادان، (بیلی روبین توتال، مستقیم و غیرمستقیم) نوزادان ایکتریک، تعداد روز بستری نوزادان ایکتریک، اندازه گیری و وارد چک لیست شد.

جدول ۳-۳-۱. متغیرها:

الف) جدول متغیرهای دموگرافیک

ردیف	عنوان متغیر	نوع متغیر	کمی	کیفی	تعریف علمی - عملی	نحوه اندازه گیری	مقیاس
		مستقیم	واسته	نسبتی	اسمی	رتبائی	
۱	سن	×	×				روز
۲	جنسیت	×		×			دختر/ پسر
۳	وزن هنگام تولد	×	×				گرم
۴	قد	×	×				سانتی متر
۵	دور سر	×	×				سانتی متر

۶	وزن هنگام مراجعه	×	×	×	×	توده بدنی که با وزنه محاسبه می شود	وزنه سیکا	گرم
۷	سن حاملگی	×	×	×	×	از LMP تا زمان زایمان	پرونده زایمان	هفته
۸	نوع زایمان	×	×	×	×	روش تولد نوزاد	پرسشنامه	سزارین / طبیعی
۹	نحوه ی تغذیه	×	×	×	×	نوع شیردهی	پرسشنامه	شیر مادر / شیر خشک
۱۰	مصرف ویتامین D طی حاملگی	×	×	×	×	بصورت اگزوزن	پرسشنامه	بله / خیر
۱۱	سابقه بیماری مادر	×	×	×	×	بیماریهای کبدی، کلیوی، تیروئیدی، متابولیک	پرسشنامه	دارد / ندارد
۱۲	سابقه دارویی مادر	×	×	×	×	مصرف داروهای خاص از جمله ضد تشنج ها	پرسشنامه	دارد / ندارد
۱۳	سن مادر	×	×	×	×	سن تقویمی	پرسشنامه	سال
۱۴	BMI مادر	×	×	×	×	2 (قد)/ وزن	محاسبه	Kg/m ²
۱۵	تعداد زایمان مادر	×	×	×	×	دفعات زایمان	پرسشنامه	تعداد
۱۶	تعداد سقط مادر	×	×	×	×	دفع جنین کمتر از ۲۰ هفته	پرسشنامه	تعداد
۱۷	تعداد فرزندان	×	×	×	×	تعداد فرزندان زنده	پرسشنامه	تعداد
۱۸	تعداد خانوار	×	×	×	×	تعداد نفراتی که با هم در یک خانه زندگی می کنند	پرسشنامه	تعداد
۱۹	نسبت اتاق خواب/تعداد خانوار	×	×	×	×	تقسیم تعداد اتاق خواب ها به تعداد نفرات خانواده	پرسشنامه	نسبت

۲۰	محل زندگی	×				×	مکان استقرار خانواده	پرونده‌ی بیماران	روستا/ شهر
۲۱	درآمد ماهیانه خانواده	×			×		مجموع حقوق مالی ثابت خانواده	پرسشنامه	تومان
۲۲	شغل مادر	×				×	کار خارج از منزل	پرسشنامه	شاغل / بیکار
۲۳	تحصیلات مادر	×				×	سواد آموزشی	پرسشنامه	بیسواد/ ابتدایی تا دیپلم / بالا تر
۲۴	شغل پدر	×				×	کار با درآمد	پرسشنامه	شاغل / بیکار
۲۵	تعداد روز بستری	×			×		تاریخ بستری تا ترخیص نوزاد ایکتریک	پرونده‌ی بیماران	روز
۲۶	زمان بروز زردی		×			×	سن بروز زردی نوزاد ایکتریک	پرسشنامه	روز

ب) جدول پارامترهای آزمایشگاهی

ردی ف	عنوان متغیر	نوع متغیر	کمی	کیفی	نحوه اندازه گیری	مقیاس	
		مستقیم	وابسته	بسته	گسته	اسی	تغای
۱	25(OH)vitD	×		×			ng/ml
۲	25(OH)vitD	×		×			ng/ml
۳	Ca	×		×			mg/dl
۴	P	×		×			mg/dl
۵	ALP	×		×			mg/dl
۶	Mg	×		×			mg/dl
۷	بیلی روبین توتال		×		×		mg/dl
۸	بیلی روبین مستقیم		×		×		mg/dl
۹	بیلی روبین غیر مستقیم		×	×			mg/dl

۳-۴. روش انتخاب نمونه

تمامی نوزادان ۳ تا ۱۰ روز مبتلا به هایپر بیلی روبینمی و به همان تعداد نوزادان سالم مراجعه کننده به بیمارستان قدس در طی سال های ۹۵-۱۳۹۴ که واجد معیار های ورود به مطالعه بودند ، پس از اخذ رضایت نامه آگاهانه به صورت نمونه گیری پی در پی تا اتمام حجم نمونه ی مورد نیاز وارد مطالعه شدند .

حجم نمونه:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (S_1^2 + S_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

S_1 - انحراف معیار متغیر مورد مطالعه در گروه اول (مورد، مواجهه یافته یا مداخله)

S_2 - انحراف معیار متغیر مورد مطالعه در گروه دوم (شاهد، غیرمواجهه یافته یا مقایسه)

μ_1 - میانگین متغیر مورد مطالعه در گروه اول

μ_2 - میانگین متغیر مورد مطالعه در گروه دوم

میانگین ویتامین د در دو گروه: ۱۵,۷ و ۱۰,۷

انحراف معیار در دو گروه: ۴,۹

حداقل حجم نمونه لازم تعداد ۲۵ نوزاد در هر گروه محاسبه می گردد (۲۶).

۳-۵. ابزار جمع آوری اطلاعات

اطلاعات لازم جهت بررسی معیار های ورود به مطالعه با استفاده از یک چک لیست که شامل سوالاتی در خصوص اطلاعات دموگرافیک ، شرح حال بیمار و نتایج آزمایشگاهی بود ، جمع آوری گردید.

۳-۶. روش اجرای پژوهش

در این مطالعه ی موردی - شاهدی تعداد ۳۰ نوزاد مبتلا به هایپرپیلی رویینمی با ۳۰ نوزاد سالم مراجعه کننده به بیمارستان قدس قزوین که همگی واجد شرایط و معیار های ورود به مطالعه بودند ، پس از اخذ رضایت نامه کتبی از والدین، در یک مقطع زمانی یک ساله از نظر سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د مورد مقایسه قرار گرفتند .

هر دو گروه از نظر متغیر های مخدوش کننده از جمله: سن، جنس، وزن هنگام تولد، سن حاملگی، نوع زایمان، نحوه ی تغذیه، منطقه ی زندگی، مصرف ویتامین D طی حاملگی، سابقه ی بیماری مادر، سابقه ی دارویی مادر، وضعیت سوشواکونومی خانواده ها، سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D مادران و نوزادان ، (Ca ، Mg ، ALP ، P) نوزادان همسان شدند.

نوزادانی که مادرانشان سابقه ی بیماری های کبدی ، کلیوی ، تیروئیدی ، متابولیک (از جمله دیابت) داشته و یا مصرف داروهای خاص از جمله دارو های ضد تشنج داشتند وارد مطالعه نشدند.

کلیه نوزادان: ترم با سن حاملگی ۳۷-۴۲ هفته و سن پست ناتال ۱۰-۳ روز ، با وزن ۲۵۰۰-۴۰۰۰ گرم بدون شواهدی از آنومالی ها ، ناهنجاری های مادرزادی ، هماتوم و یا علائمی به نفع عفونت ها که توسط پزشک تایید گردیده بودند مورد بررسی قرار گرفتند.

نوزادان ایکتریک بستری و کاندید فوتو تراپی بر اساس American Academy of Pediatric پس از انجام آزمایشات لازم ، با تشخیص پزشک فوق تخصص نوزادان و رد کردن ایکتر همولیتیک ، سکستراسیون ، پلی سایتمی و عفونت ها وارد مطالعه شدند.

وزن ، قد و دورسر نوزادان با روش استاندارد اندازه گیری شد.
(وزن نوزادان با یک ترازو با وزنه ی سیکا با دقت ۵۰۰ گرم اندازه گیری شد.)

برای اندازه گیری سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د ۳ سی سی خون از هر نوزاد گرفته ،سرم آن جدا و فریز شد. و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه در یخچال نگهداری گردید .

با توجه به احتمال تاثیر فوتوتراپی بر سطح سرمی ویتامین د طی مطالعات انجام شده ، از اولین نمونه سرم نوزادان ایکتریک قبل از شروع فوتوتراپی برای اندازه گیری سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین د ارسال گردید.

آزمایش ۲۵ هیدروکسی ویتامین د از روش الایزا – رقابتی EIA(enzyme immunoassay) با استفاده از کیت های با حساسیت ۲,۷ ng/ml (ساخت شرکت ids آلمان) در آزمایشگاه بیمارستان قدس انجام گردید .

کلیه آزمایشات بیوشیمی و بیلی روبین به روش فوتومتریک : کلسیم با استفاده از Cresolphthalein ، فسفر UV test ، آلکالن فسفاتاز DGKC (استاندارد انجمن بیوشیمی آلمان) ، منیزیم با استفاده از Xylidyl Blue ، بیلی روبین توتال با استفاده از ۲ و ۴ دی کلرو آنیلین DCA اندازه گیری شد.

سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د بر اساس منابع اطلاعاتی موجود (۳۰) :

very severe vitaminD deficiency = less than 5 ng/ml
severe vitaminD deficiency = 5-10 ng/ml
vitaminD deficiency = 10-20 ng/ml
suboptimal vitaminD provision = 20-30 ng/ml
optimal vitaminD level = 30-50 ng/ml
upper normal = 50-70 ng/ml

در نظر گرفته شده است.

۷-۳. روش تجزیه و تحلیل داده ها

اطلاعات وارد نرم افزار آماری SPSS v. 16 گردید و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. جهت آنالیز توصیفی از درصد فراوانی، میانگین و انحراف معیار استفاده شد. مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین گروهها توسط t-test و مقایسه متغیرهای کیفی بین گروهها توسط تست Chi2 صورت پذیرفت. همچنین $p < 0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

۸-۳. ملاحظات اخلاقی

در طول فرایند انجام پژوهش ملاحظات اخلاقی زیر در نظر گرفته شد:

- ✓ کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه و کسب مجوز انجام پژوهش از دانشکده پزشکی شهید بابایی قزوین.
- ✓ توضیح در مورد پژوهش و اهداف آن به مادر نوزادان و اطمینان دهی از عدم تغییر در سیر درمان نوزادان
- ✓ اطمینان دادن به مادران در مورد محرمانه بودن اطلاعات و استفاده از کد برای وارد کردن اطلاعات به کامپیوتر.
- ✓ عدم تحمیل هیچ گونه هزینه ای جهت انجام آزمایشات مربوطه به خانواده ها
- ✓ کسب رضایت آگاهانه از والدین نمونه ها.
- ✓ آزاد بودن خروج از مطالعه برحسب تمایل والدین در هر مرحله ای از پژوهش قبل از انتشار نتایج.
- ✓ در صورت تمایل مسئولین مرکز آموزشی و درمانی یا والدین نوزادان نتایج مطالعه در اختیار آنان قرار خواهد گرفت.
- ✓ قدردانی از مسئولین واحد های پژوهش و تمامی کسانی که به نحوی در این پژوهش همکاری کردند.

فصل چهارم

نتایج

جداول و نمودارها

۴-۱. نتایج

در این پژوهش در مجموع تعداد ۶۰ نوزاد ترم با سن ۳ تا ۱۰ روز مراجعه کننده به بیمارستان قدس قزوین در دو گروه شامل: ۳۰ نوزاد مبتلا به هایپر بیلی روبینمی کاندید فوتوتراپی در گروه مورد و ۳۰ نوزاد سالم و بدون زردی در گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. مطالعه به شکل مورد - شاهدی و یک به یک طراحی گردید و با توجه به ارائه توضیحات کافی به خانواده ها و کسب رضایت کتبی والدین نوزادان، هیچ یک از اعضا از ادامه مشارکت در طی مطالعه انصراف ندادند، بنابراین تعداد نفرات گروه مورد و شاهد یکسان گردید.

سطح بیلی روبین نوزادان گروه مورد در آستانه ی فوتوتراپی بر اساس American Academy of Pediatric قرار داشت و هیچ نوزادی که علت هایپر بیلی روبینمی آن ایزوایمونوسيون، عفونت ها، سکستراسيون گلبول های قرمز یا پلی سایتمی بود وارد مطالعه نگردید. هم چنین نوزادانی که مادرانشان سابقه ای از بیماری های مزمن کبدی، کلیوی، تیروئیدی، متابولیک از جمله دیابت و یا مصرف داروهای خاص از جمله دارو های ضد تشنج داشتند نیز از مطالعه خارج شدند.

تمامی نوزادان مورد مطالعه از شیر مادر تغذیه کرده، برای هیچ کدام تغذیه با شیر خشک شروع نشده بود. میزان پوشش مادران هر دو گروه نیز در محدوده ی یکسانی قرار داشت. به علاوه کلیه نوزادان توسط مادرانشان نگهداری می شدند و از نظر نژادی همگی ایرانی الاصل بودند.

نوزادان هر دو گروه از نظر متغیر های دموگرافیک شامل: جنس، سن، وزن حین تولد، وزن هنگام مراجعه (پست ناتال)، قد، دور سر، سن حاملگی، نوع زایمان مقایسه شدند و تفاوت آماری معنا داری بین دو گروه یافت نشد ($P > 0.05$).

هم چنین اختلاف بارزی بین دو گروه از نظر متغیر های مادری از جمله: سن مادر، BMI مادر، مصرف ویتامین د طی بارداری توسط مادر، تعداد زایمان و تعداد سقط مادر نیز مشاهده نشد ($P > 0.05$).

به علاوه اختلاف آماری معناداری از نظر وضعیت سوشو اکونومی دو گروه شامل : تعداد فرزندان ، تعداد خانوار ، نسبت اتاق خواب / خانوار ، درآمد خانواده ، محل سکونت (شهر / روستا) ، شغل مادر ، تحصیلات مادر ، شغل پدر و تحصیلات پدر نیز مشاهده نگردید ($P > 0,05$) .

نوزادان ایکتریک دارای میانگین هموگلوبین $16,63 \pm 1,61$ ، میانگین هماتوکریت $48,05 \pm 4,8$ ، میانگین بیلیروبین توتال $17,55 \pm 2$ و میانگین بیلیروبین غیر مستقیم $17,12 \pm 1,92$ بودند. ۲۲ نوزاد از ۳۰ نفر گروه مورد ($73,3\%$) مدت ۲ روز ، ۶ نوزاد (20%) مدت ۳ روز ، ۱ نوزاد ($3,3\%$) مدت ۴ روز و ۱ نوزاد ($3,3\%$) مدت ۵ روز جهت فوتوتراپی در بیمارستان قدس بستری گردیدند.

زمان بروز زردی در ظاهر نوزادان گروه مورد از سن ۳ تا ۷ روزگی بوده و زمان نمونه گیری جهت سنجش میزان ویتامین د در دو گروه ۳ تا ۱۰ روزگی بوده و از نظر توزیع زمانی نمونه گیری دو گروه مشابه بودند.

از نظر پارامترهای آزمایشگاهی مرتبط از جمله : کلسیم ، فسفر ، منیزیم ، آلکالین فسفاتاز سرم نیز طبق یافته های آماری ارتباط معناداری بین دو گروه مورد و شاهد یافت نشد ($P > 0,05$) .

میانگین سطح سرمی ویتامین د مادران گروه مورد : $14,72 \pm 9,60$ و میانگین سطح سرمی ویتامین د مادران گروه شاهد : $12,66 \pm 17,71$ به دست آمد که رابطه آماری قابل ملاحظه ای وجود نداشت . ($p = 0,119$) .

و در نهایت دو گروه مورد و شاهد طبق هدف اصلی طرح از نظر سطح ویتامین د نوزاد مقایسه شدند ، میانگین سطح سرمی ویتامین د نوزادان ایکتریک $10,76 \pm 8,60$ و میانگین سطح سرمی ویتامین د نوزادان سالم $11,38 \pm 14,88$ به دست آمد . گرچه میانگین سطح سرمی ویتامین د نوزادان با هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم کمتر از نوزادان سالم می باشد ولی تفاوت قابل ملاحظه و رابطه آماری معناداری بین نوزادان دو گروه شناسایی نگردید ($p = 0,119$) .

۴-۲. جداول و نمودار ها :

جدول ۴-۱. مقایسه میانگین و رابطه متغیر های دموگرافیک نوزادان گروه مورد و شاهد

Table 1 Demographic characteristics of the cases [mean \pm SD (min-max)]			
Variables	Study group (n=30)	Control group (n=21)	P
Male/Female (n)	17/13	15/15	0.605
Postnatal age (day)	5.6 \pm 1.75 (3-10)	6.26 \pm 1.87 (3-10)	0.160
Birth weight (gr)	3266 \pm 365 (2700-3950)	3287 \pm 326 (2850-3820)	0.815
Postnatal weight (gr)	3215 \pm 378 (2500-4100)	3244 \pm 330 (2800-3800)	0.753
Head circumference (cm)	34.9 \pm 1.01 (33-37)	34.98 \pm 1.06 (33-37)	0.757
Height (cm)	50.43 \pm 1.75 (46-53)	50.00 \pm 1.41 (47-52)	0.297
Gestational age (week)	38.2 \pm 1.3 (37-40)	38.4 \pm 0.7 (37-40)	0.910
Delivey type: SVD/ C/S (n)	19/11	16/14	0.432
Breast feeding [n (%)]	30 (100)	30 (100)	0.321
SVD: Spontaneous vaginal delivery; C/S: Cesarean section			

جدول ۲-۴. مقایسه میانگین و رابطه متغیرهای دموگرافیک مادران گروه مورد و شاهد

Table 2 Demographic characteristics of the study and control group mothers' [mean \pm SD (min-max)]			
	Study group (n=30)	Control group (n=30)	P
Mother age	27.13 \pm 4.45 (17-33)	26.63 \pm 6.85 (15-42)	0.739
Mother BMI	27.63 \pm 4.41 (21.9-36.7)	25.41 \pm 3.04 (21.5-33.6)	0.280
Abortion's number	11	8	0.584
Delivery number	60	66	0.665
Mothers' vitamin D use :			
Regularly [n (%)]	4 (13)	3 (10)	0.247
Irregularly [n (%)]	3 (10)	8 (27)	
None [n (%)]	23 (77)	19 (63)	

جدول ۳-۴. مقایسه میانگین و رابطه ی پارامتر های آزمایشگاهی گروه مورد و شاهد

Table 3 Laboratory parameters measured in the study and control groups [mean±SD (min-max)]			
Variables	Study group (n=30)	Control group (n=30)	P
Ca (mg/dL)	9.21±0.73 (7.7-10.7)	9.30±0.58 (8.2-10.4)	0.256
P (mg/dL)	5.98±0.82 (4.6-7.6)	5.73±0.69 (4.3-7.3)	0.173
ALP (U/L)	409±102(247-647)	373±106 (232-680)	0.895
Mg (mg/dL)	1.95±0.20 (1.7-2.4)	1.99±0.16 (1.7-2.3)	0.075
Neonate's 25-OH vit D (ng/mL)	10.76±8.60 (0.8-30.8)	14.88±11.38 (5.1-68)	0.119
<5 ng/mL [n (%)]	5 (17)	0 (0)	
5-10 ng/mL [n (%)]	16 (53)	10 (33)	
10-20 ng/mL [n (%)]	3 (10)	14 (47)	
20-30 ng/mL [n (%)]	5 (17)	5 (17)	
30-50 ng/mL [n (%)]	1 (3)	0 (0)	
50-70 ng/mL [n (%)]	0 (0)	1 (3)	
Mother's 25-OH vit D (ng/mL)	14.72±9.6 (3.6-44.9)	17.71±12.66 (5.0-72.8)	0.307
<5 ng/mL [n (%)]	2 (7)	0 (0)	
5-10 ng/mL [n (%)]	12 (40)	8 (27)	
10-20 ng/mL [n (%)]	7 (23)	12 (40)	
20-30 ng/mL [n (%)]	7 (23)	7 (23)	
30-50 ng/mL [n (%)]	2 (7)	2 (7)	
50-70 ng/mL [n (%)]	0 (0)	1 (3)	
Ca: calcium; P: phosphate; ALP: alkaline phosphatase; Mg: magnesium; 25-OH vit D: 25-hydroxy vitamin D			

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

پیشنهادهات

چکیده انگلیسی

منابع

نمونه پرسشنامه

فرم اطلاع رسانی و رضایت نامه

۱-۵. بحث و نتیجه گیری

یافته های مطالعه ی اخیر نشان داد ، ارتباطی بین سطح سرمی ویتامین D در نوزادان تازه متولد شده و بروز هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم نوزادی وجود ندارد.

میانگین سطح سرمی ویتامین D مادران گروه مورد : 9.60 ± 14.72 و میانگین سطح سرمی ویتامین D مادران گروه شاهد : 12.66 ± 17.71 به دست آمد که رابطه آماری قابل ملاحظه ای وجود نداشت .
($p : 0.119$) .

میانگین سطح سرمی ویتامین D نوزادان ایکتریک 8.60 ± 10.76 و میانگین سطح سرمی ویتامین D نوزادان سالم 11.38 ± 14.88 به دست آمد . گرچه میانگین سطح سرمی ویتامین D نوزادان با هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم کمتر از نوزادان سالم می باشد ولی تفاوت قابل ملاحظه و رابطه آماری معناداری بین نوزادان دو گروه شناسایی نگردید ($p : 0.119$) .

زردی نوزادی یا هایپر بیلی روبینمی ، در نتیجه ی بالا رفتن سطح بیلی روبین غیر کونژوگه ، یک بیماری شایع و یکی از رایج ترین مشکلات بالینی است که نیازمند ارزیابی و بررسی در اولین روزهای زندگی می باشد . حدود دو سوم نوزادان تازه به دنیا آمده دچار زردی نوزادی بالینی (غلظت بیلی روبین سرم $< 5 \text{ mg/dl}$) و بیش از ۹۷٪ نوزادان ترم و پره ترم دچار هایپر بیلی روبینمی بیوشیمی (غلظت بیلی روبین سرم $< 1 \text{ mg/dl}$) می شوند (۱). درصدی از این موارد به سمت انسفالوپاتی حاد و کرنیکتروس پیشروی می کنند (۴، ۵) . که می تواند منجر به موتالیته و یا عوارض دراز مدتی از جمله فلج مغزی ، کری حسی عصبی ، مشکلات شناختی و تاخیر تکاملی شود. گاید لاین های کلینیکی موجود شناسایی علل هایپر بیلی روبینمی و پیشگیری موثر را توصیه می کنند (۶).

بنابراین پیدا کردن اتیولوژی قابل درمان و پیشگیری از بروز هایپر بیلی روبینمی که از اهداف این مطالعه نیز بوده است می تواند اهمیت قابل توجهی داشته باشد .

برخی از علل زردی نوزادی شامل ناسازگاری گروه خونی، سکستراسیون، کمبود آنزیم G6PD، پلی سیتی و عفونت ها است که این موارد وارد مطالعه ی پیش رو نشده است، ولی در اکثر موارد، هیچ علت شناخته شده ای وجود ندارد.

از طرفی مطالعات اخیر وجود رسپتورهای ویتامین D را در برخی سلول های مشتق از بافت های مختلف مانند کبد، پانکراس، مغز و پروستات و همچنین در سطح سلول های ایمنی شامل لنفوسیت ها و ماکروفاژها نشان داده اند. برخی اثرات خارج استخوانی ویتامین D نیز در این مطالعات گزارش شده است (۲۰-۱۶). مرحله ی ۲۵- هیدروکسیلاسیون یکی از فاز های مهم سنتز ویتامین D در کبد می باشد. بافت کبد علاوه بر این که در ساخت ویتامین D شرکت دارد، در تبدیل بیلی روبین غیر مستقیم به بیلی روبین مستقیم نیز نقش مهمی دارد اگرچه متابولیسم بیلی روبین و ویتامین D دو مسیر مجزا و بسیار متفاوت است، ولی حداقل یک قسمت ساخت آن ها در یک ارگان مشترک (کبد) اتفاق می افتد؛ بنابراین متابولیسم یا ساخت آن ها ممکن است از هم تأثیر بگیرد.

با توجه به شیوع بالای زردی و شیوع بالای کمبود ویتامین D و با توجه به مطالعه ی قبلی در این زمینه، پژوهش ما با فرض اولیه ی بروز بیشتر زردی نوزادی در نوزادان دچار کمبود ویتامین D انجام گردید.

مطالعه ی آینده نگر مشابهی توسط M Mutlu و همکارانش در سال ۲۰۱۳ و با هدف بررسی ارتباط سطح ویتامین D و هایپر بیلی روبینمی نوزادی در نوزادان ترم به انجام رسید که در آن سطح ویتامین D در نوزادان تازه متولد شده با هایپر بیلی روبینمی پاتولوژیک و نوزادان سالم با سطح بیلی روبین نرمال و یا در حد فیزیولوژیک سنجیده و مقایسه شد. این مطالعه تنها پژوهش مشابه در زمینه ی مطالعه ی ما می باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که اختلاف آماری معنی داری بین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بین نوزادان با هایپر بیلی روبینمی و نوزادان گروه کنترل وجود دارد ($p = 0.01$). همچنین ارتباط منفی معناداری بین سطح ویتامین D و هورمون پاراتیروئید در بین نوزادان مورد مطالعه یافت شد ($p = 0.03$) (۲۶).

این مطالعه نیز همچون مطالعه ی ما طی بازه زمانی یکساله، بین دسامبر ۲۰۱۰ تا مارس ۲۰۱۱ انجام شده، نوزادان با سن ۳ تا ۱۰ روز و سن حاملگی ۳۷ تا ۴۰ هفته با سطح بیلی روبین در آستانه ی فوتوتراپی طبق American Academy Pediatrics را با این شرط که پاتولوژی جهت ایجاد هایپر بیلی روبینمی از جمله ایزوایمونیزاسیون، عفونت، سکستراسیون گلبول های قرمز یا پلی سیتی وجود نداشته باشد را در گروه ۱ و نوزادان سالم با ویژگی های دموگرافیک شبیه به گروه ۱ که بدون زردی و یا فقط با زردی فیزیولوژیک بودند را در گروه ۲ به عنوان گروه شاهد انتخاب کردند.

هر دو گروه در بازه ی زمانی یکسان از نظر وزن هنگام تولد ، سن حاملگی ، سن نوزادی ، وزن حین مراجعه ، نوع زایمان ، جنس ، نحوه ی تغذیه ، سن مادر ، نوع پوشش مادر ، منطقه جغرافیایی محل زندگی ، مصرف ویتامین د طی حاملگی ، سایر بیماری های مادر و یا مصرف دارو در بارداری که امکان تاثیر بر سطح ویتامین د دارند بررسی شدند. نوزادانی که مادران آنها شرح حالی از بیماری مزمن کبدی ، بیماری کلیوی و یا مصرف منظم داروهای ضد تشنج را می دادند، از مطالعه حذف کردند.

مطالعه ی ما نیز همانند مطالعه ی Mutlu تمام موارد فوق را در نظر گرفته است با این تفاوت که سن حاملگی ۳۷ تا ۴۲ هفته وارد مطالعه شده اند ، به علاوه تمام نوزادان گروه شاهد تا سن ۱۵ روزگی follow up شده و موارد زردی فیزیولوژیک هم تقریباً حذف شده اند . به گونه ای که حتی مواردی هم اگر شرح حال مشکوکی از زردی بسیار خفیف و در حد اسکلا نیز می دادند از مطالعه خارج گردیدند . اگر چه گروه ایکتریک بیلی روبین در حد آستانه ی فوتوتراپی داشتند ، ولی برای افزایش دقت و حساسیت مطالعه موارد زردی فیزیولوژیک از گروه شاهد خارج گردیدند.

متغیر های دموگرافیک در پژوهش ما نیز یکسان سازی گردید ، به علاوه هر دو گروه از نظر وضعیت سوشو اکونومی هم معادل سازی شدند.

مطالعه ی دیگری توسط E Dan-Ierodiaconou و همکارانش در سال ۱۹۸۰ انجام شد که هدف آن بررسی اثر فوتوتراپی بر متابولیسم ویتامین D بود. در این مطالعه ۱۰ نوزاد ترم مبتلا به زردی که تحت درمان با فوتوتراپی بودند بررسی شدند. سطح ۲۵-OHD, 24, 25 (OH)2D, Ca و P در این نوزادان قبل از شروع فوتوتراپی، ۴۸ ساعت بعد و ۲۴ ساعت پس از اتمام فوتوتراپی اندازه گیری شد. میانگین وزن نوزادان ۳,۴ کیلوگرم و میانگین سنی آنها ۶۴ ساعت بود. میانگین سطح بیلی روبین ۱۷,۱ میلی گرم بود. میانگین مدت زمان فوتوتراپی ۸۳ ساعت بود. علل زردی شامل کمبود G6PD، ناسازگاری Rh، ناسازگاری گروه خون و علل ناشناخته بود. نوزادان تحت فوتوتراپی با ۷ لامپ در ۶۰ سانتی متری بالای نوزادان قرار داشتند و با شیر گاو که حاوی ویتامین D نبود تغذیه می شدند. میانگین سطح سرمی ۲۵-OHD و ۲۴, 25 (OH)2D قبل از فوتوتراپی به ترتیب $6,91 \text{ ng/ml} \pm 8,49$ و $1,29 \pm 2,64$ بود. میانگین این دو، پس از ۴۸ ساعت به ترتیب $6,10 \text{ ng/ml} \pm 8,72$ و $1,53 \pm 0,84$ و پس از ۲۴ ساعت از اتمام فوتوتراپی ، به ترتیب $5,34 \text{ ng/ml} \pm 7,51$ و $0,74 \pm 0,46$ بود. میانگین کلسیم قبل و ۲۴ ساعت پس از فوتوتراپی به ترتیب $1,10 \text{ mg} \pm 9,36$ و $0,93 \pm 9,83$ و میانگین فسفر در این زمان ها $0,97 \text{ mg} \pm 7,35$ و $1,58 \pm 6,19$ بود. نتایج این مطالعه نشان داد که پوست نوزادان مبتلا به زردی تحت درمان با فوتوتراپی، پرو ویتامین D را به ویتامین D فعال تبدیل نمی کند (۲۷).

مطالعه‌ی مشابه دیگری نیز توسط Gillies DR و همکارانش در سال ۱۹۸۴ با هدف بررسی تأثیر فوتوتراپی در نوزادان مبتلا به زردی نوزادی در ساخت ویتامین D انجام شد که در این مطالعه نیز سطح ۲۵-OH Vit D قبل و ۴۸ ساعت پس از فوتوتراپی اندازه‌گیری شد. نتایج این مطالعه اختلاف آماری معناداری را در افزایش سطح ویتامین D فعال پس از ۴۸ ساعت از فوتوتراپی نشان نداد (۲۸).

با توجه به تناقض نتایج این مطالعات و تأثیر احتمالی فوتوتراپی بر سطح سرمی ویتامین D، نمونه جهت اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D نوزادان گروه مورد قبل از شروع فوتوتراپی ارسال گردید.

در مطالعه ی Mutlu هموگرام، اسمیر محیطی، میزان رتیکولوسیت، گروه خونی، تست کومبس مستقیم، بیلی روبین، free T4، TSH، کلسیم، فسفر، منیزیوم، آلکالن فسفاتاز، PTH، 25(OH)VitD در تمام نوزادان مطالعه همراه با کلسیم، فسفر، منیزیوم، آلکالن فسفاتاز، PTH، 25(OH)VitD و گروه خونی در تمام مادران مورد بررسی و اندازه‌گیری قرار گرفته است.

در مطالعه ی ما با توجه به محدودیت های موجود فقط کلسیم، فسفر، منیزیوم، آلکالن فسفاتاز، 25(OH)VitD در تمام نوزادان مطالعه همراه با 25(OH)VitD در تمام مادران مورد بررسی و اندازه‌گیری قرار گرفت. البته هدف مطالعه ی ما فقط بررسی وجود رابطه بین هایپر بیلی روبینمی و سطح سرمی ویتامین D بود و برنامه ای برای پیدا کردن اتیولوژی کمبود ویتامین D نداشتیم، بنابراین اندازه‌گیری PTH و TSH و free T4 انجام نگردید. با توجه به حذف نوزادان با ایکتر فیزیولوژیک سطح بیلی روبین توتال و غیر مستقیم در نوزادان گروه شاهد چک نشد. هموگرام، اسمیر محیطی، میزان رتیکولوسیت، گروه خونی، تست کومبس مستقیم، G6PD activity نیز در تمام نوزادان ایکتریک گروه مورد انجام شد و هیچ نمونه ای با تشخیص ایکتر همولیتیک با نظر پزشک فوق تخصص نوزادان وارد مطالعه نگردید.

مطالعه Mutlu مورد-شاهدی و یک به یک طراحی شده بوده که با توجه به انصراف برخی خانواده ها با ۵۱ نوزاد شامل ۳۰ مورد هایپر بیلی روبینمی در گروه مورد و ۲۱ نوزاد سالم در گروه کنترل انجام شده است. در مطالعه ی ما با توجه به توضیحات کافی به والدین، پیگیری نوزادان جهت مراجعه برای معاینات رایگان توسط پزشک و عدم تحمیل هیچ هزینه ی اضافه به خانواده ها طبق برنامه ی اولیه تعداد ۳۰ نوزاد در گروه مورد و ۳۰ نوزاد در گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند.

در مطالعه ی Mutlu از نظر پارامتر های آزمایشگاهی : سطوح بیلی روبین به طور قابل ملاحظه ای در گروه ۱ (مورد) بالاتر از گروه کنترل بوده ($p = 0,001$) در حالیکه تفاوت آماری چندانی بین کلسیم ، فسفر ، منیزیوم ، آلکالن فسفاتاز نوزادان و کلسیم ، فسفر ، منیزیوم ، آلکالن فسفاتاز ، PTH ، 25(OH)vit D مادران دو گروه وجود نداشته است . ($p > 0,05$)

در این شرایط تفاوت قابل توجه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د بین دو گروه با ($p = 0,01$) مشاهده گردید و رابطه آماری منفی معناداری هم بین سطح ویتامین د و PTH شناسایی شد.

$$(r = -0,3, p = 0,01)$$

کمبود ویتامین د vitamin D deficiency در نوزادان گروه ۱ : ۸۶٪ و میزان ناکافی آن vitamin D insufficiency : ۷٪ بدست آمد . میزان کمبود ویتامین د در گروه ۱ به شکل معناداری بسیار شدید تر از گروه ۲ بود ($p = 0,03$) ، ولی تفاوت چندانی بین دو گروه از نظر میزان ناکافی ویتامین د شناسایی نشد . ($p < 0,05$)

نتایج این مطالعه نشان داد که اختلاف آماری معنی داری بین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بین نوزادان با هایپر بیلی روبینمی و نوزادان گروه کنترل وجود دارد ($p = 0,01$) . همچنین ارتباط منفی معناداری بین سطح ویتامین D و هورمون پاراتیروئید در بین نوزادان مورد مطالعه یافت شد ($p = 0,03$) (۲۶) .

علت این تناقض می تواند شیوع بالای کمبود ویتامین د در جامعه ی ایرانی باشد که موجب شده هر دو گروه دارای مقادیر ناکافی میانگین سطح سرمی ویتامین د باشند .

گرچه تعداد نمونه ی پژوهش ما بیشتر از مطالعه ی انجام شده می باشد ولی به هر حال انجام مطالعات بعدی با تعداد نمونه بیشتر کمک کننده خواهد بود.

۵-۲. محدودیت های اجرایی طرح

عدم رضایت برخی از والدین جهت مشارکت در طرح

محدودیت هزینه جهت بررسی علل کمبود ویتامین د از جمله : اندازه گیری سطح PTH

۵-۳. پیشنهادات

انجام تحقیقات مشابه با توجه به شیوع بالای زردی نوزادی ، انجام مطالعات دیگر با حجم نمونه ی بیشتر توصیه می شود.

باتوجه به شیوع بالای کمبود ویتامین د در منطقه مورد مطالعه ، انجام مطالعات با پراکندگی جغرافیایی بیشتر توصیه می شود .

انجام مطالعه جهت بررسی شیوع زردی در مواردی که مادر مصرف اگزوزن ویتامین د نداشته با مواردی که مصرف منظم با دوز مناسب مکمل ویتامین د توسط مادر وجود داشته است.

Correlation between serum vitamin D level and neonatal indirect hyperbilirubinemia

Abstract

Background : Due to the high prevalence neonatal indirect hyperbilirubinemia and irreversible neurological complications , it is important to identify factors involved in the occurrence of jaundice newborns.

Goal: This study was performed with the aim of establishing whether there is a relationship between serum vitamin D level and the indirect hyperbilirubinaemia in full-term neonates referred to Qazvin Qods hospital in the years 1394-95.

Material and methods: This prospective case-control study was performed by comparing serum vitamin D levels in newborns with a pathological level of hyperbilirubinaemia and healthy newborns without jaundice. it recruited 60 newborns; including a 30-member case group and 30-member control group . Confounding variables in the two group were matched. The results were compared and analyzed on the basis of statistical methods.

Results: no statistically significant difference was observed in the serum 25-hydroxy vitamin D levels between newborns with hyperbilirubinaemia and control group ($p=0.11$).

Conclusions: Our results showed no relationship between level of serum vitamin D and indirect hyperbilirubinaemia in full-term neonates. so , it seems that vitamin plays no role in the pathogenesis of neonatal indirect hyperbilirubinemia .

Keyword : Hyperbilirubinaemia; Neonate; Vitamin D

1. Watchko JF. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia : emerging clinical insights. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(3):671–87.
2. The Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children age 2 months: a multicenter study . *Lancet* 2008; 371:135-142
3. Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C et al. Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics* 2009; 123: 524-532
4. English M, Ngama M, Musumba C, Wamola B, Bwika J. Causes and outcome of young infant admissions to a Kenyan district hospital. *Arch Dis Child* 2003; 88:438-443.
5. Hameed NN, Na'Ma AM, Vilms R, Bhutani VK. Severe neonatal hyperbilirubinemia and adverse short-term consequences in Baghdad, Iraq . *Neonatology* 2011;100:57-63.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neonatal Jaundice. 2010 (Clinical Guideline 98)
7. Squires JE ,Balistreri WF .Manifestations of Liver Disease .In: Nelson Textbook of Pediatrics , 20th Edition . Philadelphia: Mosby Elsevier, 2016:355.2:1922-1923
8. Ambalavan N ,Carlo W A. Jaundice and Hyperbilirubinemia in the Newborn .In: Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Edition . Philadelphia: Mosby Elsevier, 2016:102.3:871-879
9. Michael W. Kuzniewicz, Andrea C. Wickremasinghe, Yvonne W .Wu, Charles E. McCulloch, Eileen M. Walsh , Soora Wi and Thomas B. Incidence , Etiology , and Outcomes of Hazardous Hyperbilirubinemia in Newborns. *Newman Pediatrics* 2014;134;504

10. Maisels MJ, Baltz RD, Bhutani VK, et al; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316
11. Wong RJ, Kaplan M, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and Liver Disease. In: Martin R J, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*. 10th Edition. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2015: 1618-1668.
12. Sperling M A. Synthesis and Biologic Activity of Vitamin D In: Sperling M A. *Pediatric Endocrinology* .4th Edition . Philadelphia: Mosby Elsevier ,2014: 231-235
13. Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z, editor. *Vitamin D and Rickets*. Switzerland: S Karger AG, 2003:1-13.
14. Wu TW, Fung KP, Wu J, Yang CC, Weisel RD. Antioxidation of human low density lipoprotein by unconjugated and conjugated bilirubins. *Biochem Pharmacol* 1996;51:859-62.
15. Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1994;269:16712-9.
16. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:60-4.
17. White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008;76:3837-843.
18. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:381-400.
19. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
20. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:137-43.
21. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Solberg FC, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
22. Özkan B, Döneray H. The non-skeletal effects of vitamin D. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;53:99-119.

23. Wiseman H. Vitamin D is a membrane antioxidant. Ability to inhibit iron-dependent lipid peroxidation in liposomes compared to cholesterol, ergosterol and tamoxifen and relevance to anticancer action. *FEBS Lett* 1993;326:285-8.
24. Travadi J, Simmer K, Ramsay J, et al. Patent ductus arteriosus in extremely preterm infants receiving phototherapy: does shielding the chest make a difference? A randomized, controlled trial. *Acta Paediatr.* 2006;95(11):1418–23.
25. Bhutani VK. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2011;128:e1046–e1052.
26. Mutlu M, Çayır A, Çayır Y, Özkan B, Aslan Y. Vitamin D and Hyperbilirubinaemia in Neonates. *HK J Paediatr* 2013;18:77-81.
27. Dan-Ierodiaconou E, Mengreli C, Pantelakis S, Lapatsanis P. The Effect of Phototherapy on Neonatal Vitamin D Metabolism. *Pediatric Research* 1980; 14: 1418–1418.
28. Gillies DR, Hay A, Sheltawy MJ, Congdon PJ. Effect of phototherapy on plasma 25(OH)-vitamin D in neonates. *Biol Neonate*. 1984;45(5):225-7.
29. Markestad T, Aksnes L, Finne PH, Aarskog D. Effect of exchange transfusions with citrated blood on plasma concentrations of vitamin D metabolites in neonates. *Pediatr Res*. 1984 May;18(5):429-31.
30. Hollick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-281. [Pub Med]

بسمه تعالی



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی قزوین

فرم پرسشنامه جهت بررسی رابطه ی ویتامین د با زردی نوزادی

نوزاد:

نام نوزاد ----- زمان بستری ----- شماره پرونده ----- زمان ترخیص -----
جنس ----- سن به روز ----- وزن هنگام بستری به گرم ----- وزن هنگام تولد به گرم -----
قد به سانتیمتر ----- دور سربه سانتیمتر ----- سن حاملگی به ماه ----- نوع زایمان (سزارین یا واژینال) -----
نوع تغذیه (شیر مادر یا شیرخشک و یا هر دو) ----- زمان شروع علائم زردی به روز -----

مادر:

نام و نام خانوادگی مادر ----- سن مادر به سال ----- وزن مادربه کیلوگرم -----
قد مادر به متر ----- BMI مادر ----- محل زندگی مادر (شهر یا روستا) -----
شغل مادر ----- میزان تحصیلات مادر (بیسواد، ابتدائی تا دیپلم، بالاتر از دیپلم) -----
شغل پدر ----- میزان تحصیلات پدر (بیسواد، ابتدائی تا دیپلم، بالاتر از دیپلم) -----
دریافت ویتامین د در زمان حاملگی ----- نوع بیماری در مادر -----
تعداد سقط ----- تعداد زایمان ----- تعداد فرزندان ----- تعداد خانوار -----
درآمد ماهیانه خانواده به تومان ----- تعداد خانوار/تعداد اطاق خواب -----

نوزاد:

بیلیروبین توتال (mg/dl) ----- بیلیروبین غیر مستقیم (mg/dl) ----- بیلیروبین مستقیم (mg/dl) -----
هموگلوبین به گرم ----- هماتوکریت (Hct) ----- گروه خون و Rh نوزاد ----- رتیکولوسیت -----
کلسیم (Ca) ----- فسفر (P) ----- منیزیم (Mg) ----- آلکالن فسفاتاز (ALP) -----
۲۵هیدروکسی ویتامین د (vit D) سرم نوزاد -----

مادر:

۲۵هیدروکسی ویتامین د (vit D) سرم مادر ----- گروه خون و Rh مادر -----



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان قزوین

عنوان پژوهش: بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین د و زردی نوزادی

ویتامین د یکی از ویتامین های ضروری بدن میباشد و در تحقیقات اخیر نقش کمبود ویتامین د در بروز بسیاری از بیماریها ثابت گردیده است. به همین دلیل نیز بر مصرف مکملهای ویتامین د از دوران نوزادی تاکید شده است. با توجه به اینکه کشور ما از جمله مناطقی است که با مشکل کمبود جدی ویتامین د روبروست ، تحقیقات بومی در این زمینه جهت ارتقای سطح سلامت نوزادان و مداخلات درمانی بسیار ضروری میباشد. از این رو بر آن شدیم تا با سنجش میزان ویتامین د در نوزادان و مادران آنها که مبتلا به زردی هستند و همچنین نوزادان سالم و مادران آنها ، میزان ارتباط سطح خونی ویتامین د و بروز زردی نوزادی را در سطح شهر قزوین بررسی کنیم.

آزمایشات به شکل خون گیری به میزان ۲ سی سی از نوزاد و مادر میباشد و بررسی سطح ویتامین د مادر و سطح ویتامین د و آزمایشات مرتبط در نوزاد در آزمایشگاه بیمارستان قدس انجام خواهد شد. هزینه انجام آزمایشات بر عهده مجریان طرح میباشد. نتایج آزمایشات محرمانه بوده و قانون رازداری کاملاً اجرا خواهد شد و در صورت تمایل به اطلاع خانواده خواهد رسید.

شرکت در این مطالعه کاملاً اختیاری بوده و تنها با داشتن رضایت والدین نوزادان انجام خواهد شد..

پژوهشگر: نگین السادات ولیعهدی ۰۹۱۹۱۸۶۰۰۵۸

آدرس: قزوین ، بلوار شهید بهشتی ، بیمارستان تخصصی و فوق تخصصی اطفال قدس ، بخش نوزادان

برگه رضایت نامه



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان قزوین

عنوان پژوهش: بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین د و بروز زردی نوزادی

شرکت در این مطالعه کاملاً اختیاری بوده و تنها با داشتن رضایت والدین نوزادان انجام خواهد شد، و والدین میتوانند در هر زمان از مطالعه که بخواهند با اختیار خود خارج شوند.

نتایج آزمایشات محرمانه بوده و قانون رازداری کاملاً اجرا خواهد شد و در صورت تمایل به اطلاع خانواده خواهد رسید.

عوارض جانبی احتمالی پژوهش: آزمایشات انجام شده هیچ خطری را متوجه مادر و نوزاد نکرده و در پروسه درمانی نیز اختلالی ایجاد نخواهد کرد.

فوائد احتمالی پژوهش: بررسی وجود و یا عدم وجود ارتباط بین سطح خونی ویتامین د و زردی نوزادی میتواند منجر به مداخلات درمانی جهت پیشگیری از بروز زردی نوزادی در زمینه کمبود ویتامین د شود.

آزمایشات به شکل خون گیری به میزان ۳ سی سی از نوزاد و مادر میباشد و بررسی سطح ویتامین د مادر و سطح ویتامین د و آزمایشات مرتبط در نوزاد در آزمایشگاه بیمارستان قدس انجام خواهد شد. هزینه انجام آزمایشات بر عهده مجریان طرح میباشد.

اینجانب با آگاهی کامل و مطالعه برگه اطلاع رسانی، و همچنین آگاهی از این موضوع که کلیه مشخصات این مطالعه در سامانه مرکز کارآزمایی بالینی ایران به آدرس www.IRCT.IR قابل دسترس می باشد، تمایل خود را به عنوان یک فرد مورد مطالعه جهت شرکت در پژوهش بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین د و بروز زردی نوزادی به مدت ۶ ماه به سرپرستی خانم نگین السادات ولیعهدی اعلام می دارم. این موافقت مانع از اقدامات قانونی اینجانب در مقابل دانشگاه، بیمارستان، پژوهشگر و کارمندان در صورتی که عملی خلاف و غیر انسانی انجام شود، نخواهد شد. در ضمن هزینه های مربوط به اقداماتی که معمول این درمان نیست و صرفاً جهت انجام این پژوهش می باشد توسط پژوهشگر پرداخت می شود و هیچگونه هزینه اضافی به اینجانب تحمیل نخواهد شد.

آدرس، تلفن تماس، امضاء و اثر انگشت بیمار مورد مطالعه:

نام و نام خانوادگی، امضاء و شماره تماس پژوهشگر که در صورت هرگونه مشکل یا عارضه احتمالی می توانید با وی تماس بگیرید: نگین السادات ولیعهدی ۰۹۱۹۱۸۶۰۰۵۸

آدرس: قزوین ، بلوار شهید بهشتی ، بیمارستان تخصصی و فوق تخصصی اطفال قدس ، بخش نوزادان

آدرس و تلفن تماس کمیته اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی دانشگاه:

آدرس: قزوین - بلوار باهنر - دانشگاه علوم پزشکی - معاونت پژوهشی دانشگاه - دفتر کارشناسان پژوهش.

تلفن: ۰۲۸-۳۳۲۳۹۲۵۶